

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

---

# **Mongolismus bei Neugeborenen**

**Statistische Untersuchungen anhand des Geburtenmaterials der  
Universitäts-Frauenklinik Marburg aus den Jahren 1957-1966  
und der Literatur**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Helmut Gotthardt**  
aus Berlin

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

---

# **Mongolismus bei Neugeborenen**

**Statistische Untersuchungen anhand des Geburtenmaterials der  
Universitäts-Frauenklinik Marburg aus den Jahren 1957-1966  
und der Literatur**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von

**Helmut Gotthardt**

aus Berlin

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der  
Universität Marburg am 29. Februar 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

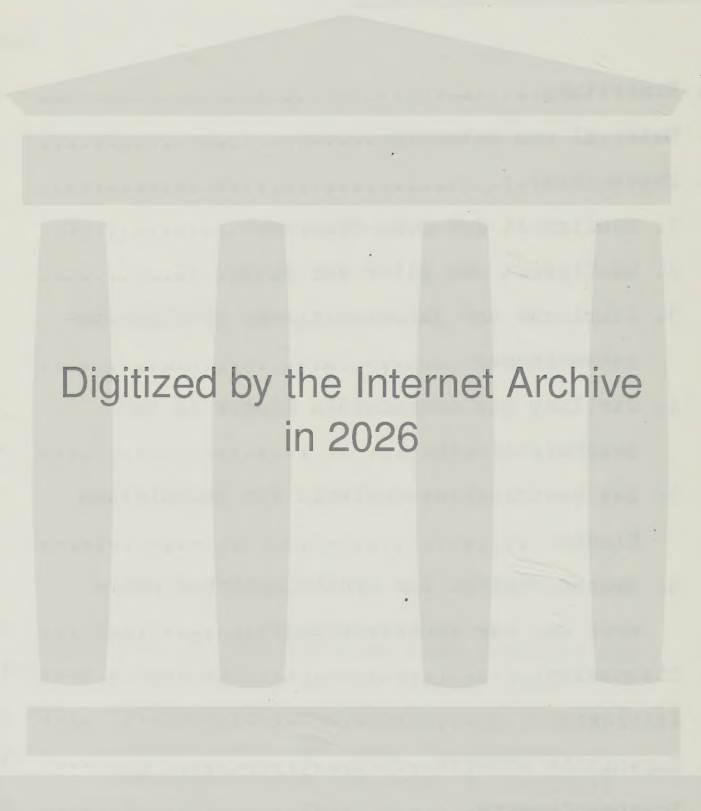
Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Prof. Dr. med. R. Buchholz

Correferent: Prof. Dr. med. J. Dittrich

# Inhaltsübersicht

|                                                                                  | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung.....                                                               | 1     |
| II. Material und Methodik.....                                                   | 2     |
| III. Ergebnisse.....                                                             | 3     |
| 1. Häufigkeit des Down-Syndroms.....                                             | 3     |
| 2. Häufigkeit und Alter der Mutter.....                                          | 3     |
| 3. Jährliche und jahreszeitliche Häufigkeits-<br>schwankungen.....               | 7     |
| 4. Stellung des mongoloiden Kindes in der<br>Geschwisterreihe.....               | 9     |
| 5. Das Geschlechtsverhältnis der mongoloiden<br>Kinder.....                      | 9     |
| 6. Besonderheiten der gynäkologischen Anam-<br>nese und der Geburtsverläufe..... | 10    |
| IV. Diskussion.....                                                              | 12    |
| V. Ätiologie.....                                                                | 22    |
| VI. Eugenische Aspekte.....                                                      | 32    |
| VII. Zusammenfassung.....                                                        | 34    |
| VIII. Literaturverzeichnis.....                                                  | 35    |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153508\\_0142](https://archive.org/details/IA40153508_0142)

## I. Einleitung

Diagnose, Häufigkeit und Ätiologie angeborener Mißbildungen sind in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses sowohl des Geburtshelfers als auch des Pädiaters gerückt. Dies gilt besonders für jene Mißbildungen, denen numerische und strukturelle Veränderungen des Chromosomensatzes zugrunde liegen.

Die häufigste Chromosomenaberration ist die Trisomie 21, vielfach auch Trisomie G<sub>1</sub> genannt. Die damit verbundene Entwicklungsstörung ist unter dem Namen Mongolismus bzw. Mongoloidismus oder Down-Syndrom bekannt. Sie soll in dieser Arbeit bezüglich ihrer Häufigkeit, der Abhängigkeit vom Alter der Mutter, des Geschlechtsverhältnisses, der Besonderheiten der gynäkologischen Anamnesen und der Geburtsverläufe, sowie unter ätiologischen und eugenischen Gesichtspunkten behandelt werden.

## II. Material und Methodik

Zur Auswertung stand uns das gesamte Geburtenmaterial der Universitäts-Frauenklinik Marburg aus der Zeit vom 1. Januar 1957 bis zum 31. Dezember 1966 zur Verfügung. Alle Kinder, die in diesem Zeitraum bei der Geburt als Mongoloide diagnostiziert worden waren, sowie jene, bei denen der Verdacht einer Trisomie 21 bestanden hatte, wurden, soweit sie noch lebten, klinisch nachuntersucht. Außerdem wurde eine Chromosomenuntersuchung durchgeführt.

Schließlich wurden fünf Kinder, die ebenfalls in den Jahren 1957 bis 1966 an der Marburger Klinik geboren wurden, bei denen die Diagnose Mongolismus jedoch nicht bei der Geburt gestellt worden war, mit in diese Arbeit aufgenommen. Diese Kinder wurden von der Universitäts-Kinderklinik Marburg, von der Jugendpsychiatrischen Abteilung der Universitäts-Nervenklinik Marburg und von den Hausärzten diagnostiziert.

Untersuchungen bei den Organisationen, in den Heimen und Pflegeanstalten für geistig behinderte Kinder in der Umgebung Marburgs ergaben keine weiteren, bei der Geburt nicht erkannte mongoloide Kinder.

Die klinischen und röntgenologischen Symptome, die bei der Diagnose besonders berücksichtigt wurden, waren:

Allgemeine Hypotonie, füllige Nackenhaut, flache Augenpartie, kurze, schräge Lidspalte, Epikanthus, Irisflecken, dysplastische Ohrmuschel, Makroglossie, Duboissches Zeichen, Vierfingerfurche, Brachymesophalangie und Iliacaler Index.

( Einzelheiten über die Diagnose siehe GOTTHARDT, U.: Die Diagnose des Mongolismus (Trisomie 21) beim Neugeborenen.)

### III. Ergebnisse

#### 1. Häufigkeit des Down-Syndroms

Von den 36 Diagnosen und Verdachtsdiagnosen, die gleich bei der Geburt gestellt worden waren, hielten 27 einer kritischen Prüfung stand. Hinzu kommen die 5 bei der Geburt nicht erkannten Fälle, so daß in den Jahren 1957 bis 1966 an der Universitäts-Frauenklinik Marburg insgesamt 32 Kinder mit einer Trisomie 21 geboren wurden. Im gleichen Zeitraum hatte die Klinik 14084 Geburten zu verzeichnen. Das bedeutet eine Frequenz von 2,3 ‰ oder ein mongoloides Kind auf 440 Geburten.

#### 2. Häufigkeit und Alter der Mutter

| Alter der Mütter | Gesamt- geburten | ‰     | Mütter mong. Kinder | ‰     | ‰/oo der Gesamtgeburten | 1 auf |
|------------------|------------------|-------|---------------------|-------|-------------------------|-------|
| - 15             | 21               | 0,1   |                     |       |                         |       |
| 15 - 19          | 1186             | 8,5   |                     |       |                         |       |
| 20 - 24          | 4112             | 29,1  | 9                   | 28,1  | 2,2                     | 457   |
| 25 - 29          | 4769             | 34,0  | 4                   | 12,5  | 0,8                     | 1192  |
| 30 - 34          | 2318             | 16,4  | 3                   | 9,4   | 1,3                     | 773   |
| 35 - 39          | 1290             | 9,1   | 8                   | 25,0  | 6,2                     | 161   |
| 40 - 44          | 364              | 2,6   | 6                   | 18,8  | 16,5                    | 61    |
| 45 -             | 24               | 0,2   | 2                   | 6,2   | 92,0                    | 12    |
| zusammen:        | 14084            | 100,0 | 32                  | 100,0 | 2,3                     | 440   |

Tab. 1 Altersverteilung der Mütter nicht mongoloider und mongoloider Kinder, die in den Jahren 1957 - 1966 an der Universitäts-Frauenklinik Marburg entbunden wurden

# Geburten

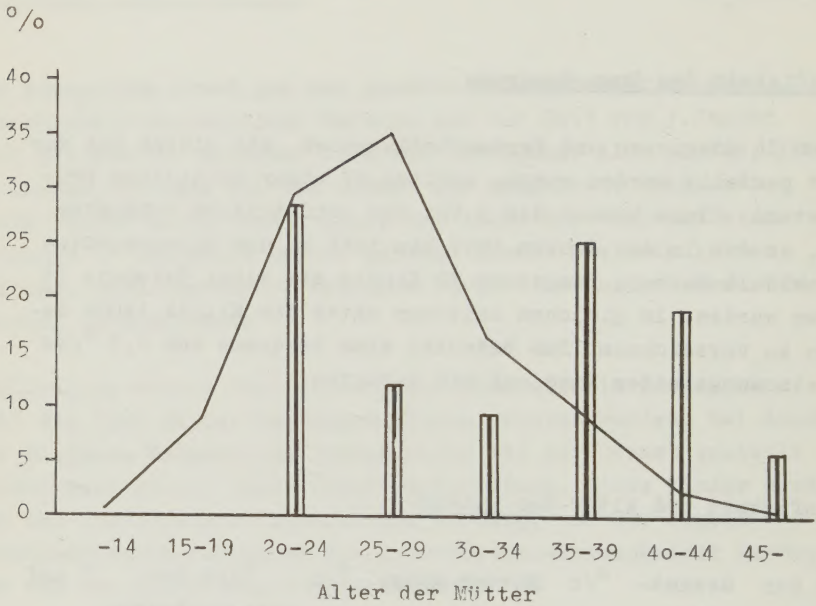


Abb. 1 Altersverteilung der Mütter nicht mongoloider (Linie) und mongoloider Kinder (Säulen), die in den Jahren 1957 - 1966 an der Universitäts-Frauenklinik Marburg entbunden wurden

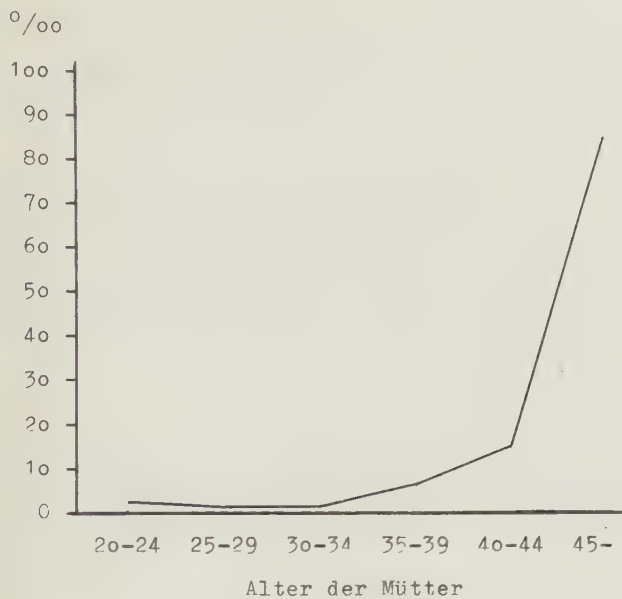


Abb. 2 Die relative Häufigkeit des Mongolismus in Abhängigkeit vom Alter der Mütter

Eine Aufgliederung der 32 Kinder mit Down-Syndrom nach dem Alter der Mütter zeigt eine deutlich zweigipfelige Verteilung mit einem Maximum bei den jüngeren Müttern um 23 Jahre sowie einem zweiten Maximum bei jenen Müttern, die bei der Geburt des Kindes 35 Jahre und älter waren (Tab.1 u. Abb.1). Vergleicht man jedoch die Häufigkeitszahlen der einzelnen Jahrfünfte des Alters der Mütter mit der entsprechenden Gesamtzahl der Geburten, so ergibt sich eine erhebliche Frequenzzunahme jenseits des 35. Lebensjahres. Die relative Häufigkeit steigt von 2,2 ‰ bei den Müttern, die zur Zeit der Geburt des Kindes mit Down-Syndrom 20-24 Jahre alt waren, auf annähernd 10% bei Müttern, die 45 Jahre und älter sind (Tab.1 u. Abb.2)!

| Autor u. Publikationsjahr | Mütter mong.Kinder | Kontrollgruppe |
|---------------------------|--------------------|----------------|
| Oster 1953                | 35,1               | 28,7           |
| Ek 1959                   | 34,0               |                |
| Hanhart 1960              | 35,5               |                |
| Penrose 1961              | 36,6               | 28,5           |
| Collmann u.Stoller 1962   | 33,7               | 27,9           |
| Haubold u.a. 1963         | 34,9               |                |
| Wacker 1963               | 33,3               |                |
| Gustavson 1964            | 33,1               | 28,9           |
| de Wolff 1964             | 35,0               | 28 - 29        |
| Sigler u.a. 1965          | 32,5               | 26,6           |
| zusammen                  | 34,4               | 28,2           |
| eigene Untersuchung       | 32,8               | 27,7           |

Tab. 2 Durchschnittsalter der Mütter mongoloider Kinder und der Kontrollbevölkerung in Jahren

Das Durchschnittsalter der Mütter mongoloider Kinder beträgt 32,8 Jahre. Es liegt somit fünf Jahre über dem Durchschnitts-

alter der übrigen Mütter, die im gleichen Zeitraum an der Marburger Klinik entbunden haben, und 1,6 Jahre unter dem Mittelwert der Angaben anderer Autoren über das Alter dieser Frauen (Tab.2).

| Autor u.<br>Publikationsjahr | Alter der Mütter mongoloider Kinder |       |       |       |       |       |     |
|------------------------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
|                              | 15-19                               | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45- |
| Orel 1927                    | 1,0                                 | 10,9  | 12,3  | 16,3  | 26,9  | 26,7  | 5,6 |
| Bleyer 1934                  | 3,4                                 | 10,8  | 14,0  | 16,9  | 23,8  | 23,6  | 4,1 |
| Malzberg 1950                | 2,7                                 | 12,0  | 16,2  | 18,3  | 26,8  | 23,9  |     |
| Hug 1951                     | 1,5                                 | 8,2   | 13,2  | 15,4  | 26,1  | 35,7  |     |
| Oster 1953                   | 2,1                                 | 10,8  | 13,1  | 15,2  | 27,4  | 28,0  | 3,3 |
| Hanhart 1960                 | 0,12                                | 5,0   | 15,1  | 17,3  | 28,7  | 27,4  | 5,7 |
| Penrose 1961                 | 1,0                                 | 6,1   | 10,8  | 14,1  | 27,3  | 31,9  | 8,8 |
| Collmann u.a.1962            | 1,3                                 | 11,4  | 18,6  | 17,3  | 26,5  | 21,5  | 3,3 |
| Hashem u.a.1963              | 12,0                                |       | 11,5  | 23,0  | 33,0  | 11,0  | 2,5 |
| Sigler u.a.1965              | 2,8                                 | 15,3  | 14,0  | 22,8  | 28,4  | 15,8  | 0,9 |
| zusammen                     | 1,9                                 | 10,2  | 13,9  | 17,7  | 27,5  | 23,3  | 4,4 |
| eig. Untersuchung            | -                                   | 28,1  | 12,5  | 9,4   | 25,0  | 18,8  | 6,2 |

Tab. 3 Aufteilung der mongoloiden Kinder entsprechend dem Alter der Mütter (Angaben in Prozent)

Bei dem Vergleich der prozentualen Verteilung der Mütter mongoloider Kinder in den einzelnen Altersgruppen mit den Angaben der Literatur fällt der große Anteil junger Mütter in unserem Untersuchungsmaterial besonders ins Auge. Während für die Altersgruppe von 20-24 Jahren im Durchschnitt 10,2% aller Mütter der Kinder mit Down-Syndrom angegeben sind, finden wir in unserem Material in dieser Gruppe 28,1%, also mehr als doppelt so viel. Dagegen ist die Zahl der Mütter in der Gruppe der 30-34 jährigen relativ gering (Tab.3).

| Autor u.<br>Publikationsjahr | Alter der Mütter |       |       |       |       |       |      |
|------------------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
|                              | 15-19            | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-  |
| Malzberg 1950                | 5,0              | 27,5  | 32,4  | 22,3  | 10,5  | 2,1   |      |
| Oster 1953                   | 5,6              | 25,3  | 30,4  | 21,6  | 12,4  | 4,4   | 0,3  |
| Penrose 1961                 | 4,6              | 22,6  | 32,3  | 23,4  | 12,7  | 4,0   | 0,4  |
| Collmann u.a.1962            | 4,45             | 26,65 | 32,49 | 21,91 | 11,03 | 3,14  | 0,22 |
| zusammen                     | 4,9              | 25,5  | 31,9  | 22,3  | 11,7  | 3,8   | 0,3  |
| eig. Untersuchung            | 8,5              | 29,1  | 34,0  | 16,4  | 9,1   | 2,6   | 0,2  |

Tab. 4 Prozentuale Verteilung der Geburten in den Kontrollgruppen nach dem Alter der Mütter

Um für den hohen Anteil junger Mütter mongoloider Kinder eine Erklärung zu finden, haben wir die Altersverteilung der übrigen Mütter, die in der gleichen Zeit an der Marburger Klinik entbunden haben, auf die gleiche Weise mit den Angaben aus der Literatur verglichen, und es stellte sich heraus, daß die prozentuale Altersverteilung tatsächlich etwas zugunsten der jungen Mütter verschoben ist (Tab.4 u. Abb.3).

| Autor u.<br>Publikationsjahr | Alter der Mütter |       |       |       |       |       |       |
|------------------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                              | 15-19            | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-   |
| Carter u.a.1951              | 0,00             | 0,28  | 0,29  | 1,72  | 3,52  | 14,18 | 26,32 |
| Oster 1953                   | 0,61             | 0,69  | 0,70  | 1,14  | 3,58  | 10,30 | 17,80 |
| Benda 1960                   | 1,68             | 1,25  | 1,4   | 2,4   | 8,5   | 29,0  | 91,0  |
| Collmann u.a.1962            | 0,43             | 0,62  | 0,83  | 1,15  | 3,50  | 9,93  | 22,0  |
| Penrose 1963                 | 0,6              | 0,5   | 0,8   | 0,8   | 2,8   | 7,6   | 27,5  |
| zusammen                     | 0,66             | 0,67  | 0,81  | 1,44  | 4,38  | 14,20 | 36,92 |
| eig. Untersuchung            | -                | 2,2   | 0,8   | 1,3   | 6,2   | 16,5  | 92,0  |

Tab. 5 Relative Häufigkeit des Down-Syndroms in den einzelnen Altersgruppen der Mütter (bezogen auf 1000 Geburten)

# Geburten

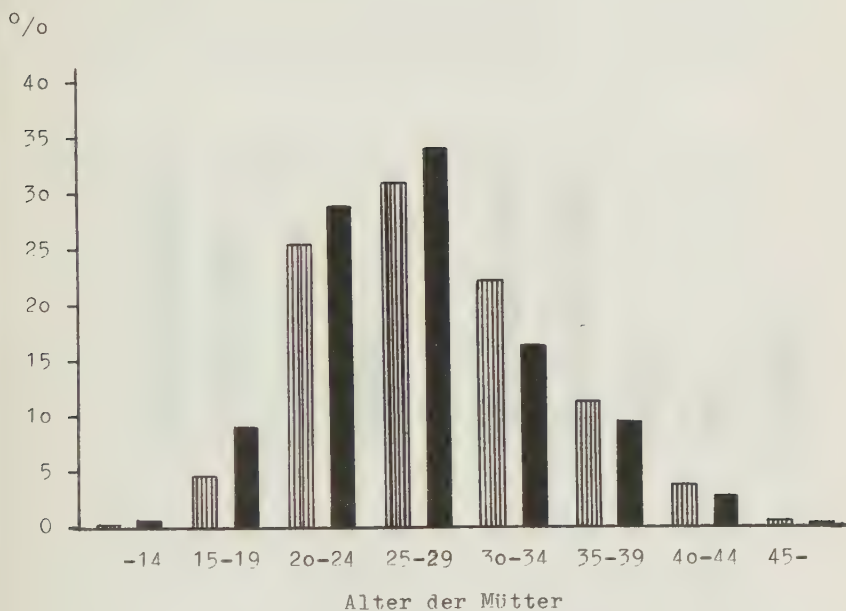


Abb. 3 Prozentuale Geburtenverteilung der Kontrollgruppen der Literatur (grau) und der Marburger Klinik (schwarz)

Zahl

‰

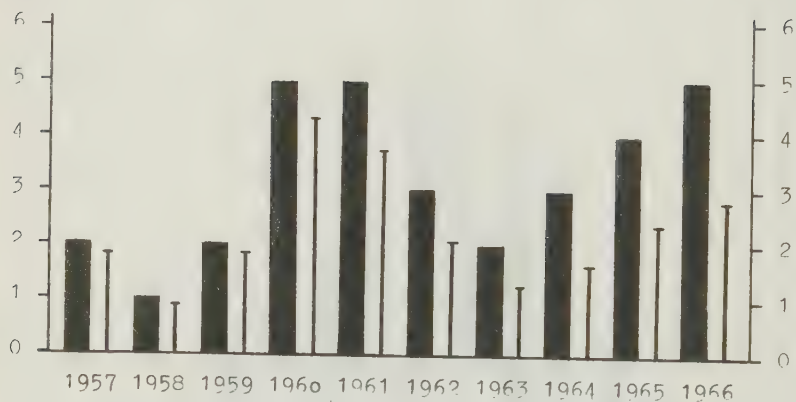


Abb. 4 Absolute (Säulen) und relative (Striche) Häufigkeit des Mongolismus in den Jahren 1957 - 1966 an der Universitäts-Frauenklinik Marburg

Dennoch besteht, wenn wir die relative Häufigkeit, bezogen auf 1000 Geburten in den einzelnen Altersgruppen vergleichen, ein deutlicher Unterschied bei den 20-24 jährigen Müttern zwischen dem mittleren Wert der Literaturangaben von 0,67 ‰ und dem Wert von 2,2 ‰ unserer Untersuchung (Tab.5).

### 3. Jährliche und jahreszeitliche Häufigkeitsschwankungen

| Jahr | mongolide<br>Kinder | Geschlecht | Gesamtgeburten<br>d. Marb. Klinik | o/oo |
|------|---------------------|------------|-----------------------------------|------|
| 1957 | 2                   | w w        | 1087                              | 1,9  |
| 1958 | 1                   | w          | 1127                              | 0,9  |
| 1959 | 2                   | w m        | 1132                              | 1,8  |
| 1960 | 5                   | w m w m m  | 1173                              | 4,3  |
| 1961 | 5                   | w m w m m  | 1348                              | 3,7  |
| 1962 | 3                   | m w m      | 1451                              | 2,1  |
| 1963 | 2                   | m m        | 1537                              | 1,3  |
| 1964 | 3                   | w w m      | 1727                              | 1,7  |
| 1965 | 4                   | m m m m    | 1744                              | 2,3  |
| 1966 | 5                   | w w w m m  | 1758                              | 2,8  |

Tab. 6 Anzahl, Geschlecht und relative Häufigkeit der mongoloiden Kinder, die in den Jahren 1957-1966 an der Universitäts-Frauenklinik Marburg geboren wurden

Wenn wir die relative Häufigkeit des Down-Syndroms in den einzelnen Jahren verfolgen, ergibt sich folgendes Bild (Tab.6 u. Abb.4): Während die Gesamtzahl der Geburten pro Jahr an der Marburger Universitäts-Frauenklinik von 1087 im Jahre 1957 auf 1758 im Jahre 1966 stetig angestiegen ist, schwankt die Zahl der mongoloiden Kinder, die in einem Jahr geboren wurden, zwischen eins und fünf. In den Jahren 1960/61 haben wir ein Maximum von 4,3 bzw. 3,7 ‰ zu verzeichnen, wogegen 1958 (0,9 ‰) und

1963 (1,3 ‰) jeweils ein Tiefpunkt erreicht wird. Dann steigt die Kurve bis 1966 langsam wieder an.

| Monat     | mongoloide<br>Kinder | Geburten | ‰    |
|-----------|----------------------|----------|------|
| Januar    | 4                    | 1173     | 3,41 |
| Februar   | 1                    | 1185     | 0,84 |
| März      | 3                    | 1239     | 2,42 |
| April     | 4                    | 1278     | 3,13 |
| Mai       | 3                    | 1214     | 2,47 |
| Juni      | 3                    | 1176     | 2,55 |
| Juli      | 2                    | 1212     | 1,65 |
| August    | 1                    | 1154     | 0,86 |
| September | 2                    | 1162     | 1,72 |
| Oktober   | 1                    | 1102     | 0,91 |
| November  | 6                    | 1042     | 5,66 |
| Dezember  | 2                    | 1147     | 1,74 |
|           | 32                   | 14084    | 2,3  |

Tab. 7 Häufigkeit des Down-Syndroms in den einzelnen Monaten

Die jahreszeitliche Verteilung der Geburten unseres Untersuchungsmaterials entspricht dem in Deutschland üblichen Verlauf (BUNDESGESUNDHEITSLATT 1963): die meisten Geburten in den Monaten Februar bis Mai und die wenigsten in den Monaten August und Oktober bis Dezember (Tab.7 u. Abb.5). Auf die vielschichtigen soziologischen und klimatischen Ursachen, welche dieser Verteilung zugrunde liegen, soll hier nicht näher eingegangen werden. Auffallend ist jedoch, daß gerade in der Zeit, in welcher die Geburtenziffer national und lokal am niedrigsten ist, die Häufigkeit des Down-Syndroms absolut und relativ am größten ist.

Geburten

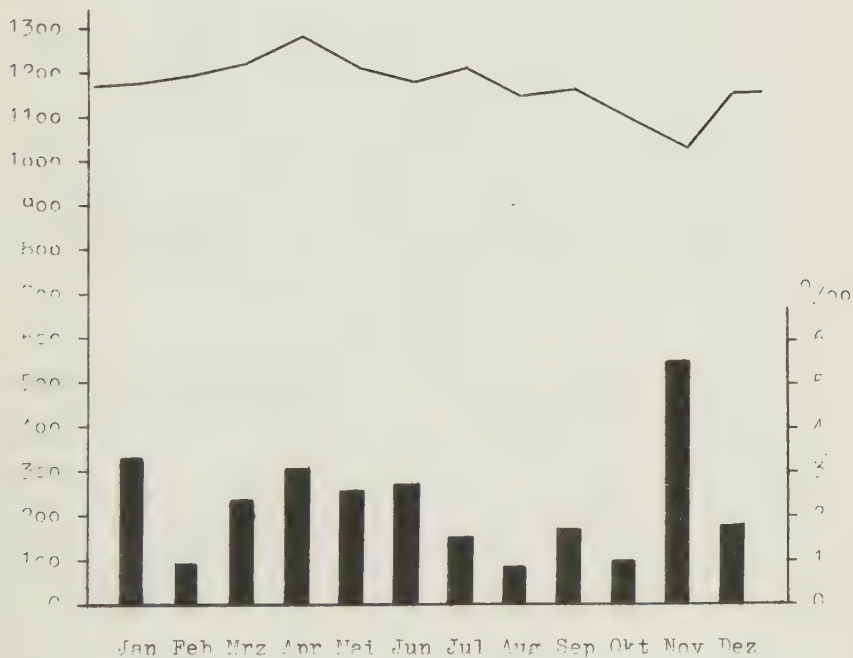


Abb. 5 Geburten- (Linie) und Mongolismushäufigkeit (Säulen) in den einzelnen Monaten an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg



#### 4. Stellung des mongoloiden Kindes in der Geschwisterreihe

Unter den 32 mongoloiden Kindern fanden sich 7 erst-, 9 zweit- und 6 drittgeborene Kinder sowie 10, die an vierter bis elfter Stelle in der Geschwisterreihe standen (Tab.8).

| 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6.-11. | Kind   |
|----|----|----|----|----|--------|--------|
| 7  | 9  | 6  | 4  | 2  | 4      | Anzahl |

Tab. 8 Stellung des mongoloiden Kindes in der Geschwisterreihe

Von drei Müttern wurde nach dem Kind mit Down-Syndrom noch ein normales Kind geboren. Bei der Geburt des mongoloiden Kindes waren diese Mütter 21, 29 und 38 Jahre alt.

#### 5. Das Geschlechtsverhältnis der mongoloiden Kinder

Bei der Durchsicht des Materials fiel zunächst eine geringe Knabenwendigkeit auf. Von den 32 Kindern mit einer Trisomie 21 waren 18 männlich und 14 weiblich. Das entspricht einem Verhältnis von 56,3% zu 43,7% zugunsten des männlichen Geschlechtes. Ähnliche Ergebnisse fanden HUG (1951): 57,4%, RECORD und SMITH (1955): 55,2%, EICHMANN und Mitarb. (1952): 54,2% und OSTER (1953): 55,0%.

| Geschlecht | Alter der Mutter |       |       |       |       |     |
|------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-----|
|            | 20-24            | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45- |
| männlich   | 8                | 2     | 3     | 3     | 2     |     |
| weiblich   | 1                | 2     | -     | 5     | 4     | 2   |

Tab. 9 Geschlechtsverhältnis der mongoloiden Kinder in Abhängigkeit vom Alter der Mütter

Berücksichtigt man jedoch das Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes, so ergibt sich folgendes Bild (Tab.9): Bei den jungen Müttern zwischen 20 und 24 Jahren überwiegen die männlichen Kinder (8:1), während bei den älteren Müttern - über 40 Jahre - die weiblichen Kinder mit einer Trisomie 21 in der Überzahl sind (6:2).

#### 6. Besonderheiten der gynäkologischen Anamnesen und der Geburtsverläufe

Beim Studium der gynäkologischen Anamnesen der Mütter, die ein mongoloides Kind geboren hatten, fanden wir in 28% Zyklusstörungen. Einen relativ großen Anteil stellen die Frauen zwischen 20 und 24 Jahren mit 44%. In dieser Altersgruppe wiesen 50% der Mütter der Kinder mit Trisomie 21 unregelmäßige Menses auf, während sie bei über 3000 gleichalterigen Müttern, deren Angaben in den Geburtsunterlagen wir daraufhin nachgesehen haben, nur in 13% zu verzeichnen waren.

34% der Mütter mongoloider Kinder gaben an, vor der Geburt dieses Kindes Aborte gehabt zu haben. In der Gruppe der 20-24 Jahre alten Mütter fand sich eine Abortfrequenz von 44% (Kontrollgruppe 12%); bezogen auf die Zahl der Schwangerschaften vor diesem Kind waren bei 36% (14,7%) Aborte zu verzeichnen; wenn man alle Schwangerschaften einschließlich der, die zur Geburt des mongoloiden Kindes führte, berücksichtigte, so blieben noch 20% (5,5%) Aborte. - Die Zahlen in der Klammer geben den entsprechenden Wert für altersgleiche Mütter der Kontrollgruppe an. - Bezogen auf alle Schwangerschaften ergab sich in unserer Untersuchung für die Gesamtzahl der Mütter, die ein Kind mit einer Trisomie 21 geboren hatten, eine Aborthäufigkeit von 13% gegenüber 7,9% in der Kontrollgruppe.

Blutungen in der Schwangerschaft, die zur Geburt des mongoloiden Kindes führte, traten bei 16% der Mütter auf. -

Außerdem sind folgende Daten der Anamnese zu erwähnen:

Bei 42% der Mütter betrug der zeitliche Abstand zur Geburt des vorherigen Kindes mehr als drei bis maximal vierzehn Jahre. -

Eine Frau war vier, eine andere zehn Jahre lang ungewollt kinderlos verheiratet. -

Drei Mütter hatten außer dem Kind mit der Trisomie 21 zuvor schon andere Kinder mit Mißbildungen (eine Frau gebar zuvor ein Kind mit einer Spina bifida; eine andere hatte bereits zwei Kinder mit einem Wolfsrachen geboren; während die dritte ihr vorheriges Kind wegen eines "Nierentumors" mit 16 Monaten verlor). -

Bei zwei Müttern fand sich ein Uterus myomatosus.

Eine Häufung besonders verlängerter oder komplizierter Geburtsverläufe wurde bei den Müttern mongoloider Kinder nicht beobachtet. Es waren zwei Vacuumextraktionen, eine Zangenentbindung und eine Resectio zu verzeichnen. Auffällig war hingegen, daß von den 32 mongoloiden Kindern 6 (19%) aus einer Beckenendlage geboren wurden.

Ausgesprochen seltene und schwache Kindsbewegungen wurden nur von einer Mutter angegeben.

Eine Mutter gebar Zwillinge, zwei Mädchen, von denen eines mongoloid war. Wie die Blutuntersuchung<sup>\*)</sup> ergab, handelte es sich um zweieiige Zwillinge.

Kind I (mongoloid):  $A_1$  ccD.Ee  $C^W-$  NSs kk Fy(a)

Kind II (normal):  $A_1$  CcD.ee  $C^W-$  MNSs kk Fy(a)

\*) Für die Durchführung der Untersuchung danken wir Herrn Prof.Dr.med.G.G. Wendt, dem Direktor des Instituts für Humangenetik der Universität Marburg.

#### IV. Diskussion

Zunächst sei ein Vergleich mit den zahlreichen Untersuchungen anderer Autoren über die Häufigkeit des Mongolismus gestattet. Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen, die in den hundert Jahren seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes durch DOWN (1866) erschienen sind, sollen nur die wichtigsten herausgenommen werden. Die Hauptgruppen an denen statistische Untersuchungen durchgeführt wurden, sind:

- a) die Gesamtbevölkerung
- b) Insassen von Heil- und Pflegeanstalten
- c) Kinder aus Kinderkliniken
- d) Neugeborene in Entbindungsanstalten

Die beiden ersten Gruppen erfassen nur den relativ geringen Anteil der mongoloiden Schwachsinnigen, der die Säuglings- bzw. Kleinkinderzeit überlebt. Dies aber ist die Zeit der höchsten Mortalität der Kinder mit Down-Syndrom, wie aus den Untersuchungen von RECORD und SMITH (1955) hervorgeht (Tab.10). Zu fast den gleichen Ergebnissen kamen OSTER (1951) und CARTER (1963).

| Alter               | Zahl der Lebenden |
|---------------------|-------------------|
| kurz vor der Geburt | 1000              |
| Geburt              | 914               |
| 1 Woche             | 714               |
| 1 Monat             | 629               |
| 1 Jahr              | 456               |
| 2 Jahre             | 433               |
| 3 Jahre             | 417               |
| 4 Jahre             | 413               |
| 5 Jahre             | 403               |

Tab. 10 Überlebensrate mongoloider Kinder nach RECORD u. SMITH

| Autor u.<br>Publikationsjahr | Ort/Land     | Zahl der<br>Geburten | Mongoloide |      |       |
|------------------------------|--------------|----------------------|------------|------|-------|
|                              |              |                      | Zahl       | ‰    | 1 auf |
| Jenkins 1933                 | Chicago      | 3818                 | 6          | 1,6  | 636   |
| Bleyer 1934                  | St.Louis     | 2095939              | 2822       | 1,3  | 743   |
| Malpas 1937                  | Liverpool    | 13964                | 18         | 1,3  | 776   |
| Keller 1938                  | Zürich       | 11000                | 23         | 2,0  | 478   |
| Beidleman 1945               | Boston       | 14000                | 48         | 3,4  | 292   |
| Parker 1950                  | Indianapolis | 27931                | 32         | 1,2  | 873   |
| Stevenson u.a. 1950          | Boston       | 29024                | 15         | 0,5  | 1935  |
| Hug 1951                     | St.Gallen    | 67645                | 130        | 1,9  | 520   |
| Böök 1951                    | Lund         | 44109                | 20         | 0,48 | 2205  |
| Carter u.a. 1951             | London       | 66366                | 100        | 1,5  | 666   |
| Oster 1953                   | Kopenhagen   | 39788                | 52         | 1,3  | 765   |
| MacIntosh u.a. 1954          | New York     | 5739                 | 11         | 1,9  | 522   |
| Coffey u.a. 1955             | Dublin       | 12552                | 8          | 0,64 | 1569  |
| Record u.a. 1955             | Birmingham   | 99228                | 120        | 1,2  | 827   |
| Böök u.a. 1956               | London       | 20151                | 43         | 2,1  | 469   |
| Ingalls u.a. 1957            | Boston       | 61255                | 52         | 0,7  | 1178  |
| Pleydell 1957                | Northampton  | 52729                | 86         | 1,6  | 613   |
| Hanhart 1960                 | Zürich       | 11726                | 32         | 2,7  | 366   |
| Nemat u.a. 1961              | Kairo        | 21507                | 27         | 1,3  | 796   |
| Beolchini u.a. 1962          | Mailand      | 54482                | 91         | 1,7  | 599   |
| Collmann u.a. 1962           | Victoria     | 780168               | 1119       | 1,45 | 688   |
| Schull u.a. 1962             | Japan        | 9440                 | 12         | 1,27 | 785   |
| Heinrichs u.a. 1963          | Watertown    | 6929                 | 20         | 2,9  | 347   |
| Wacker 1963                  | Chicago      | 19615                | 11         | 0,6  | 1783  |
| Hall 1964                    | Südschweden  | 25038                | 38         | 1,5  | 660   |
| Reiffenstuhl 1964            | Graz         | 36687                | 8          | 0,2  | 4586  |

Tab. 11 Häufigkeit des Down-Syndroms

Auch bei den an Kinderkliniken durchgeführten Untersuchungen bleibt die Zahl der Mongoloiden, die unter oder kurz nach der Geburt ster-

ben, unberücksichtigt; außerdem fehlt die Beziehung zur Gesamtbevölkerung. So verbleibt die Gruppe der in den Entbindungsanstalten gezählten Kinder mit Down-Syndrom einerseits als die, welche den größtmöglichen Überblick über die Frequenz dieses Krankheitsbildes ermöglicht, und andererseits als die für unsere Untersuchung entsprechendste Vergleichsgruppe.

Bei der Durchsicht der Ergebnisse aus den Untersuchungen an dieser letzten Gruppe zeigt sich nun, daß die Häufigkeit des Down-Syndroms zwischen 0,48 und 3,4 ‰ schwankt (Tab.11). Der Durchschnittswert liegt bei 1,4 ‰ oder anders ausgedrückt, auf 714 Neugeborene wird ein mongoloides Kind geboren.

| Autor u.<br>Publikationsjahr | Ort        | Zahl der<br>Geburten | Mongoloide |     |       |
|------------------------------|------------|----------------------|------------|-----|-------|
|                              |            |                      | Zahl       | ‰   | 1 auf |
| Maurer 1935                  | Tübingen   | 16429                | 13         | 0,8 | 1264  |
| Niemetz 1938                 | Rostock    | 7187                 | 1          | 0,1 | 7187  |
| Herrmann 1939                | Stuttgart  | 18830                | 2          | 0,1 | 9415  |
| John 1942                    | Leipzig    | 18442                | 8          | 0,2 | 4805  |
| Schenk 1942                  | Berlin     | 11077                | 3          | 0,3 | 3692  |
| Klosterkötter 1943           | Köln       | 22905                | 15         | 0,7 | 1527  |
| Rechenberger 1945            | Leipzig    | 21420                | 7          | 0,3 | 3060  |
| Pereyma 1950                 | Bamberg    | 18995                | 6          | 0,3 | 3166  |
| Stein 1950                   | Kiel       | 17698                | 13         | 0,7 | 1361  |
| Zuschlag 1950                | Hamburg    | 111217               | 32         | 0,3 | 3476  |
| Eichmann u.                  | Berlin     | 427858               | 60         | 0,1 | 7131  |
| Gesenius 1952                | " Umgebung | 47092                | 12         | 0,3 | 3924  |
| Hohlbein 1959                | Dresden    | 129382               | 11         | 0,1 | 11762 |
| Götz 1960                    | Würzburg   | 25185                | 37         | 1,5 | 681   |
| Manzke u.a. 1963             | Kiel       | 27080                | 33         | 1,2 | 821   |

Tab. 12 Häufigkeit des Down-Syndroms in der deutschen Literatur (die ersten 10 Autoren wurden nach Angaben von SIEVERS zusammengestellt)

Man mag einwenden, daß alle diese Angaben aus dem außerdeutschen Raum stammen. Tatsächlich läßt ein Vergleich mit den in Deutschland veröffentlichten Zahlen vermuten, daß hier die Häufigkeit des Down-Syndroms geringer sei. Aus Tab. 12 ergibt sich eine durchschnittliche Frequenz von 0,3 ‰ oder 1/ca.3000 Geburten. Diese niedrigen Werte kommen aber höchstwahrscheinlich durch mangelhafte Diagnostik zustande, wie aus dem von SIEVERS (1965) angeführten Beispiel zu ersehen ist:

"So berichten noch in jüngster Zeit sehr große Kliniken über eine - eher unwahrscheinliche - Mißbildungsfrequenz unter 0,5%, während Kleinstadtkliniken über 2% Mißbildungen erfaßten. - Die Daten aus sechs Kliniken aus drei Großstädten im Bundesgebiet für 1963 zeigen eine unterschiedliche Frequenz für Mongolismus von 1,7 bis 0,4 ‰. Die ersten drei Kliniken ( 1,7 ‰ ) sind von den letzteren drei nur wenige Kilometer entfernt, so daß geographische, zeitliche, soziologische oder andere äußere Faktoren die Diskrepanz zwischen den Summen der Befunde nicht erklären können.

Klinik A - C unter 4674 Geburten 8 Mongoloide = 1,7 ‰  
Klinik A<sub>1</sub>- C<sub>1</sub> unter 7194 Geburten 3 Mongoloide = 0,4 ‰

In der Klinik A wird seit Jahren eine intensive Mißbildungsdiagnostik betrieben, in den Kliniken B und C wurde für diese Studie speziell nachgeforscht und die Geburtsberichte an Hand der Sektionsprotokolle und Befundsberichte ergänzt. In den Kliniken A<sub>1</sub> bis C<sub>1</sub> wurden die Mißbildungen dagegen so zusammengestellt, wie sie sich aus den Geburtsunterlagen ergaben."

| Jahr | Gesamtgeburten | davon erfaßt<br>% | Mongoloide | ‰    |
|------|----------------|-------------------|------------|------|
| 1960 | 984426         | 5,37 = 52878      | 42         | 0,79 |
| 1961 | 1027391        | 5,72 = 58850      | 29         | 0,49 |
| 1962 | 1032468        | 5,83 = 60197      | 45         | 0,74 |
| 1963 | 1068114        | 6,92 = 73945      | 56         | 0,75 |

Tab. 13 Gesamtgeburtenzahl in der Bundesrepublik und West-Berlin (Lebend- u. Totgeburten) zit. nach SIEVERS

Auch ein Vergleich mit den Häufigkeitszahlen des Down-Syndroms für die ganze Bundesrepublik und West-Berlin ist nur sehr bedingt möglich, da nur etwa 6% der Gesamtgeburten erfaßt sind. Wie Tab.13 zeigt, ergibt sich hier eine durchschnittliche Häufigkeit von 0,7 ‰, eine Zahl also, die weit unter der Frequenz von 1,4 ‰ im außerdeutschen Raum liegt.

Worin ist nun die Ursache der gegenüber fast allen Angaben im deutschen Raum signifikant erhöhten Frequenz (signifikant außerhalb der Grenzen von 1,45 bis 3,15 ‰) an der Marburger Klinik zu suchen? HELLMICH (1938), der eine Untersuchung in Nordhessen durchführte, glaubte in endokrinen Störungen den Grund gefunden zu haben. Da in dieser Gegend der Kropf besonders häufig sei, sah er in der Störung der Schilddrüsenfunktion die Ursache des gehäuften Auftretens des Down-Syndroms. Seine Ergebnisse beruhen allerdings auf Untersuchungen von Anstaltspatienten. Die Mütter der mongoloiden Kinder unseres Untersuchungsmaterials fielen nicht durch Zeichen der Hyperthyreose noch durch Kropfbildungen auf.

Unsere Frequenz von 2,3 ‰ wird wahrscheinlich dadurch bedingt sein, daß uns in der Klinik bessere diagnostische Möglichkeiten gegeben sind. Abgesehen davon kann sich die Häufigkeit gegenüber reinen Sammelstatistiken allein durch die weitere Verfolgung der einzelnen Kinder (bei Verlegung in eine Kinderklinik oder die Berücksichtigung von Sektionsprotokollen) um das Dreifache erhöhen (von SCHUBERT 1959).

Hierin und nicht zuletzt in der Tatsache, daß auch von den Geburtshelfern unserer Klinik besonders auf Mißbildungen geachtet wurde, sehen wir die Ursachen der hohen Frequenz und nicht in einer besonderen Disposition der hiesigen Bevölkerung.

Das Durchschnittsalter der Mütter mongoloider Kinder unserer Untersuchung liegt mit 32,8 Jahren 1,6 Jahre unter dem Mittel-

wert der Angaben anderer Autoren. Dieses Ergebnis kommt wohl dadurch zustande, daß die prozentuale Altersverteilung an der Marburger Klinik allgemein gegenüber den Angaben aus der Literatur etwas (0,5 Jahre) zugunsten der jungen Mütter verschoben ist. Außerdem sehen viele Untersucher zu sehr auf das Alter der Mütter und denken vorwiegend bei älteren Frauen an die Diagnose Mongolismus. Das Alter kann aber nicht allein der entscheidende Faktor sein, denn 40,6% der mongoloiden Kinder unseres Untersuchungsmaterials wurden von Müttern geboren, die bei der Geburt weniger als 30 Jahre alt waren.

Als Ursache für den relativ hohen Anteil junger Mütter mongoloider Kinder - bei den 20 bis 24 jährigen Frauen hatten wir eine Frequenz von 2,2 ‰ gegenüber 0,67 ‰ in der Literatur zu verzeichnen - könnte man eine Häufung des Translokationsmongolismus annehmen. Diesen Einwand können wir nicht widerlegen, da wir nur 50% der mongoloiden Kinder der 20 bis 29 jährigen Mütter chromosomal untersuchen konnten. Unter diesen fand sich allerdings keine Translokation sondern nur freie Trisomien.

Die Schwankungen der Häufigkeit des Down-Syndroms in den einzelnen Jahren in unserem Untersuchungsmaterial (Tab.6 u. Abb.4) sind keine Einzelbeobachtung. Ähnliche Häufigkeitsschwankungen mit zwischenzeitlichen Abständen von drei bis fünf Jahren wurden auch von COLLMANN und STOLLER (1962) sowie von HEINRICHS und Mitarb. (1963) gefunden. Inwieweit äußere Faktoren wie beispielsweise Infektionskrankheiten dieser Verteilung zugrunde liegen, ist zur Zeit noch unbekannt.

Ebenso verhält es sich mit der jahreszeitlichen Häufigkeitsverteilung. Ob der Beobachtung, daß in den geburtenärmeren Monaten November bis Januar die relativ höchste Frequenz mongoloider Kinder zu verzeichnen ist, eine Bedeutung in dem Sinne zuzuschreiben ist, daß bei Kindern, die in den Monaten Februar bis April

gezeugt wurden, bevorzugt eine Trisomie 21 auftritt, muß erst durch weitere Untersuchungen gesichert werden.

Nach Untersuchungen von HAUBOLD (1956) hat sich die Stellung des mongoloiden Kindes in der Geschwisterreihe nach 1940 mehr und mehr geändert. Während es vorher in Deutschland, Holland, Großbritannien und den USA zu den spätgeborenen Geschwistern gehörte, war es jetzt überwiegend unter den Erst- und Zweitgeborenen zu finden. Da diese Verschiebung nicht etwa allein mit dem Übergang zum Ein- oder Zweikindersystem zusammenhing, bedeutet dies, daß auch eine zunehmende Anzahl jüngerer Mütter nicht mehr in der Lage war, vollwertige Kinder zur Welt zu bringen. - Diese Beobachtung fanden wir auch in unserer Untersuchung bestätigt. Von den 32 mongoloiden Kindern standen 16 (50%) an erster und zweiter Stelle in der Geschwisterreihe.

Ein Vergleich mit den Untersuchungen anderer Autoren über das Geschlechtsverhältnis mongoloider Kinder zeigt, daß das Überwiegen der Knaben bei jungen Müttern sowie das umgekehrte Bild bei älteren Frauen in unserer Untersuchung (Tab.9) wahrscheinlich durch die relativ kleine Zahl der Beobachtung bedingt ist (Tab.14). Denn eine leichte Knabenwendigkeit besteht bei mongoloiden Kindern in allen Altersgruppen, ja sie nimmt mit dem Alter der Mutter noch etwas zu. Während bei normalen Kindern das Geschlechtsverhältnis von 106 bei Müttern bis zu 29 Jahren auf 104 bei Müttern über 40 Jahren abfällt, steigt es bei den mongoloiden Kindern von 123 auf 136. Ob die Ursache darin zu suchen ist, daß primär bei älteren Frauen mehr Knaben befallen sind als Mädchen, oder ob die Zahl der überlebenden Knaben größer ist, läßt sich zur Zeit nicht sagen.

| Autor u. Publikationsjahr          | Alter der Mutter |    |       |    |     |    |
|------------------------------------|------------------|----|-------|----|-----|----|
|                                    | -29              |    | 30-39 |    | 40- |    |
|                                    | m.               | w. | m.    | w. | m.  | w. |
| Orel 1927                          | 17               | 9  | 23    | 21 | 21  | 13 |
| Beidleman 1945                     | 4                | 10 | 7     | 9  | 4   | 8  |
| Hug 1951                           | 16               | 10 | 42    | 19 | 27  | 16 |
| Record u. Smith 1955               | 1                | 7  | 5     | 10 | 9   | 3  |
| Hall 1964                          | 11               | 9  | 7     | 8  | 13  | 10 |
| eigene Untersuchung                | 10               | 3  | 6     | 5  | 2   | 6  |
| zusammen                           | 59               | 48 | 90    | 72 | 76  | 56 |
| Sex ratio                          | 123              |    | 125   |    | 136 |    |
| bei normalen Kindern<br>(HUG 1951) | 106              |    | 105   |    | 104 |    |

Tab. 14 Geschlechtsverhältnis mongoloider Kinder in Abhängigkeit vom Alter der Mutter (Sex ratio = Anzahl der männlichen in Prozent der weiblichen Befallenen)

Bei der Auswertung der gynäkologisch anamnestischen Daten der Mütter mongoloider Kinder fanden wir von den zahlreichen beschriebenen Unregelmäßigkeiten vor allem eine Häufung der Zyklusstörungen und der Abortfrequenz. Wenngleich LENZ (1961) schreibt, daß man gewisse Angaben über gynäkologische Erkrankungen oder Komplikationen der Schwangerschaft von Müttern mongoloider Kinder zwar etwas häufiger erhalte als von Müttern normaler Kinder, aber dieser Unterschied verschwinde, wenn die Kontrollen im Alter vergleichbar seien, so bleibt in unserer Untersuchung doch ein deutlicher Unterschied bestehen.

Bei 28% der Mütter mongoloider Kinder fanden wir Zyklusstörungen, HAUBOLD (1956) berichtet von 24%. In der Gruppe der 20 bis 24 jährigen Mütter waren in 50% unregelmäßige Menses zu verzeichnen gegenüber 13% in der altersentsprechenden Vergleichs-

gruppe. Alle Angaben wurden vor der Geburt des Kindes gemacht, so daß der Einwand, die Mütter mongoloider Kinder suchten nach einer Ursache für das Auftreten der Mißbildung und würden daher falsche Daten angeben, entfällt.

| Autor und<br>Publikationsjahr | A b o r t e                         |                          |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|                               | bei Müttern mongo-<br>loider Kinder | in der<br>Kontrollgruppe |
| Orel 1927                     | 15 %                                |                          |
| Smith u.Record 1955           | 10,03%                              | 6,7%                     |
| Haubold 1956                  | 10 %                                |                          |
| Ingalls u.a. 1957             | 15,5 %                              | 9,4%                     |
| Gustavson 1964                | 13,6 %                              | 10 %                     |
| de Wolff 1964                 | 10,9 %                              | 5,9%                     |
| eigene Untersuchung           | 13 %                                | 7,9%                     |

Tab. 15 Abortrate der Mütter mongoloider Kinder und der Kontrollgruppe

Bezogen auf alle Schwangerschaften ergab sich in unserer Untersuchung für die Gesamtzahl der Mütter mongoloider Kinder eine Aborthäufigkeit von 13% gegenüber 7,9% in der Kontrollgruppe. Die Werte liegen im Rahmen derer, welche andere Autoren gefunden haben (Tab.15). Ein klarer Unterschied bleibt auch hier beim Vergleich mit altersentsprechenden Müttern bestehen (20% zu 5,5% bei 20 bis 24 jährigen Müttern) sogar unabhängig von der Reihenfolge der Geburten (COPPEN und COWIE 1960). Wie sehr die Aborthäufigkeit vom Alter der Mütter abhängig ist, konnten TIETZE und Mitarb. 1950 zeigen. Bei 1497 erwünschten Schwangerschaften stieg die Abortfrequenz von 4,4% bei Müttern bis zu 20 Jahren auf 11,0% mit 30 bis 39 Jahren und auf 33,3% mit 40 bis 44 Jahren stetig an.

Von den 32 mongoloiden Kindern wurden 6 (19%) aus einer Beckenendlage geboren. Normalerweise rechnet man mit 3% Beckenendlagen (MARTIUS 1964). Diese beachtliche Erhöhung der Beckenendlagenhäufigkeit kann durch die schon intrauterin bestehende Hypotonie der mongoloiden Kinder bedingt sein. Wenn man annimmt, daß sich ein Kind normalerweise im Uterus so einstellt, daß es optimale Bewegungsmöglichkeiten hat, die ja bei einer Kopflage gegeben sind, so folgt daraus, daß ein ruhiges Kind eher in einer Beckenendlage liegen wird als ein lebhaftes.

## V. Ätiologie

Von den 39 verschiedenen Thesen (WARKANY 1960), die bis 1959, dem Zeitpunkt der Entdeckung des überzähligen Chromosoms als Ursache des Krankheitsbildes durch LEJEUNE, aufgestellt worden sind, seien nur einige kurz erwähnt.

Im Groben können wir sie in vier Hauptgruppen einteilen (ZELLWEGER 1965):

1. Die Regressions- und Atavismustheorie
2. Die Theorie des Down-Syndroms als Erb leiden
3. Die Theorie, daß das Down-Syndrom durch exogene und endogene, peristatische vor oder nach der Befruchtung einwirkende Schäden bedingt sei (peristatische Amentia)
4. Die Theorie vom Down-Syndrom als Folge einer Keimschädigung cytoplasmatischen (SOUTHWICK 1939) oder chromosomalen Ursprungs

1. Die Regressionstheorie besagt, daß die Fetalentwicklung auf einer bestimmten Stufe gehemmt wird, was zum Persistieren gewisser embryonaler Stigmata führt (SHUTTLEWORTH 1909). BENDA (1960) spricht von einer "kongenitalen Akromikrie", womit ausgedrückt ist, daß die kurzen Akren (Nase, Finger, Zehen, Hände, Füße) ebenso wie andere Residuen des Embryonalzustandes (hoher Gaumen, Epikanthus) an embryonale Körperproportionen erinnern.

Die Rassenatavismustheorie wurde besonders von DOWN (1866) und von CROOKSHANK (1924) vertreten. DOWN nahm an, daß sowohl der "Mongolismus" als auch andere Schwachsinnformen die Folge einer ethnischen Regression darstellen, daß m.a.W. der europäische Phänotypus degeneriere und in einen anderen - exotischen (malaischen, mongolischen, indianischen) - Phänotypus übergehe (ZELLWEGER 1965). Diese Theorie ist schon seit langer Zeit energisch abgelehnt worden, zumal man den "Mongolismus" bei allen Völkern gefunden hat (BLEYER 1932, KLUGE 1961, WAGNER 1962).

2. Die Theorie des Mongolismus als Erbkleiden, die unter anderem von OREL (1926), LADENSUU (1937), TOBLER (1938), PENROSE (1954) und HANHART (1960) vertreten wurde, gründet sich auf die Beobachtungen, daß mehrere Patienten mit Down-Syndrom in einer Familie oder Sippe vorkommen, auf die "mongoloide" Stigmatisierung anderer Familienmitglieder sowie auf das Vorkommen von Schwachsinn und Psychopathien bei den Familienangehörigen. HANHART (1960) hat aus der Literatur 56 Familien zusammengestellt, in denen mehr als ein mongoloides Kind geboren war. Mit seinen eigenen 12 Beobachtungen zusammen sind also 68 solcher Familien beschrieben. Das ist wenig im Vergleich zur Gesamtzahl der bekannten Beobachtungen des Krankheitsbildes (LENZ 1960).

Von großer Bedeutung für die Erforschung der Erbllichkeit der Krankheit waren die Zwillinge, von denen entweder einer oder beide das Down-Syndrom aufwiesen. In der vorzytogenetischen Ära wurden, wie ZELLWEGER (1965) berichtet, 42 Zwillingspaare beobachtet, die hinsichtlich des Syndroms konkordant waren, und 134 Zwillingspaare, von denen nur ein Zwilling betroffen war. Von eineiigen Zwillingen sind mit wenigen Ausnahmen (de WOLFF und Mitarb. 1962, FANCONI 1962) immer beide erkrankt, während von zweieiigen Zwillingen in der Regel nur einer das Down-Syndrom aufweist (BAUER 1930, HELLSTEN 1936, ZELLWEGER 1965, WIEDEMANN 1966). - Von mehreren Autoren wurde auf die Häufung mongoloider Stigmata bei den Familienangehörigen hingewiesen (PENROSE 1954, ZELLWEGER u. ABBO 1964).

3. Zahlreiche Autoren neigen zu der Auffassung, daß exogene oder endogene Schädigungen der Keimzelle für das Zustandekommen dieses typischen Erscheinungsbildes verantwortlich zu machen seien. ZELLWEGER (1965), dem wir eine der größten Arbeiten über das Down-Syndrom verdanken, teilt diese Noxen ein in:

a) Allgemeine Faktoren

Chemische und aktinische Schäden

Alkoholismus

Chronische Infektionskrankheiten insbesondere  
Tuberkulose und Syphilis

Akute Infektionskrankheiten

Unterernährung und seelische Strapazen

Endokrinopathien

b) Erkrankungen der weiblichen Reproduktionsorgane

Daß chemische Antikonzipientien, die vielfach als Ursache des Krankheitsbildes angeschuldigt wurden (STOELZNER 1935), nicht dafür verantwortlich zu machen sind, zeigte schon HELLMICH (1938).

UCHIDA und Mitarb. (1961) fanden bei Befragung der Mütter, die mongoloide Kinder geboren hatten, daß diese Mütter vor der Konzeption häufiger diagnostischen Röntgenuntersuchungen unterzogen worden waren als Frauen, die normale Kinder geboren hatten. TOUGH und Mitarb. (1960) konnten nachweisen, daß Röntgenstrahlen sofort nach der Applikation zu Chromosomenanomalien führen, deren Maximum nach 24 Stunden liegt. Schon bei einer Dosis von 250 r auf die Haut über der Wirbelsäule zeigten 28 von 100 Zellen in der Blutkultur Chromosomenzahländerungen (vorher waren es 7 von 100). Dagegen fanden SCHULL und NEEL (1962), daß Frauen, die den Atombomben von Hiroshima und Nagasaki ausgesetzt waren, nicht mehr Kinder mit einer Trisomie 21 geboren haben als Frauen, welche zur Zeit der Bombardierung außerhalb der Gefahrenzone waren, wenngleich mutative Veränderungen des Erbgutes wahrscheinlich sind (KAPLAN 1959). Alkohol, Tuberkulose und Syphilis bei der Mutter wie auch gelegentlich beim Vater konnten nie überzeugend als Ursache des Krankheitsbildes dargestellt werden (ZELLWEGER 1965).

INGALLS und Mitarb. (1957) berichten, daß Mütter mongoloider Kinder gegen Ende des zweiten Schwangerschaftsmonates an Röteln, Influenza, Mumps, Mastoiditis und Sinusitis erkrankt gewesen seien. Auch PLEYDELL (1957) vermutet eine Abhängigkeit bzw. einen

Zusammenhang zwischen der Geburt dieser Kinder und dem Auftreten von Infektionskrankheiten. - Unterernährung und seelische Strapazen wurden öfters beobachtet. So fand KLEBANOW (1948) eine auffallende Häufung mongoloider Kinder bei jüdischen Frauen, die nach der Befreiung aus den Konzentrationslagern schwanger wurden (unter 1430 jüdischen Kindern 12 Mongoloide = 8,4 ‰). Hier mag neben der psychischen Belastung auch die Mangelernährung eine Rolle spielen, welche von HAUBOLD (1956) dafür verantwortlich gemacht wurde, daß in den Kriegs- und Notjahren 1940 bis 1949 in Deutschland mehr mongoloide Kinder geboren wurden als vor 1940 und nach 1949. Der Einfluß der Mangelernährung und seelischer Traumen auf die Keimdrüsen war schon von STEFKO (1923) nachgewiesen worden. Er untersuchte die Ovarien der in der Hungersnot in Rußland umgekommenen Frauen und fand degenerative Veränderungen an den Zellkernen und den Oogonien.

Auf welche Weise die öfters erwähnte Dysthyreose (EK 1959, BENDA 1960) die Entstehung des Down-Syndroms beeinflußt, ist bislang noch unbekannt.

Von einer großen Anzahl der Autoren wurde immer wieder bestätigt, daß das Alter der Mutter von entscheidender Bedeutung für das Auftreten des Down-Syndroms sei. Während in der Normalbevölkerung der Großteil der Kinder von jungen Müttern geboren wird, werden etwa zwei Drittel der mongoloiden Kinder von Müttern jenseits des 30. Lebensjahres geboren (OSTER 1956). Zwischen dem erkrankten Kind und letzten normalen soll nach Untersuchungen von INGALLIS und Mitarb. (1957) bei jüngeren Frauen ein längerer Abstand bestehen als zwischen zwei Normalgeburten.

Eine weitere interessante Beobachtung machten COPPEN und COWIE (1960). Sie bestimmten bei jüngeren und älteren Müttern mongoloider Kinder den Androgynie-Koeffizienten (wird bestimmt durch Subtraktion des größten Querabstandes zwischen beiden Cristae iliacae vom dreifachen biacromialen Durchmesser. Der Wert be-

trägt beim Mann  $90 \pm 4,7$ ; bei der Frau  $78,9 \pm 4,6$ .) und stellten fest, daß derselbe bei älteren Müttern normal, bei jüngeren dagegen deutlich erhöht war. Demnach hätten Mütter, welche in jungen Jahren ein Kind mit einer Trisomie 21 gebären, in ihren Körperproportionen einen männlichen Einschlag.

Einige Untersucher waren der Meinung, daß zahlreiche zur Erschöpfung führende Schwangerschaften oder sehr schwächende Krankheiten zum Auftreten des Down-Syndroms führen würden. So glaubte SHUTTLEWORTH (1909) in der Erschöpfung der Reproduktionsorgane die Ursache der Entstehung des Krankheitsbildes gefunden zu haben. BENNHOLT-THOMSON (1932b) ist dagegen der Meinung, daß sich ein gesundes Ei in einer pathologisch veränderten Uteruswand einniste. Diese pathologischen Veränderungen würden mit zunehmendem Alter und wachsender Geburtenzahl häufiger. Eine andere Erklärung versucht VAN DER SCHEER (1927) zu geben, der davon ausgeht, daß sich das Ei abnormal einniste, so daß sich die Eihüllen nur ungenügend entwickeln könnten und daher nicht in der Lage seien, mit dem Wachstum des Feten Schritt zu halten. Dies führe zu einem erhöhten Druck im Amnion, der die Entwicklung eines mongoloiden Kindes bedinge.

4. Aus der Beobachtung, daß eineiige Zwillinge meistens beide und von zweieiigen Zwillingen immer nur einer befallen ist, zogen einige Autoren schon früh den Schluß, daß dem Krankheitsbild eine keimplasmatische Schädigung zugrunde liege; also eine Schädigung, die immer nur eine Eizelle oder Zygote betrifft. BENNHOLT-THOMSON (1932), GEYER (1939) und SOUTHWICK (1939) vermuteten eine Schädigung des Cytoplasmas. Mehrere Autoren suchten dagegen in einer chromosomalen Störung des Rätsels Lösung. So schrieb WAARDENBURG schon 1932:

"Ich möchte die Cytologen anregen zu untersuchen, ob es nicht möglich wäre, daß hier beim Menschen ein Beispiel einer bestimmten Chromosomenaberration vorläge. Warum sollte dies auch nicht einmal wohl beim Menschen vorkommen können, und warum

wäre es dann nicht möglich, daß sie, wenn sie nicht letal wirkt, eine eingreifende Konstitutionsanomalie verursachen würde: Man sollte einmal beim Mongolismus untersuchen, ob hier vielleicht 'chromosomal deficiency' durch 'nondisjunction' oder das umgekehrte 'chromosomal duplication' vorliegt. Es ist natürlich auch denkbar, daß nur eine Störung von Chromosomen-Teilen (Chromomeren): eine 'sectional deficiency' durch 'translocation' oder umgekehrt eine 'sectional duplication' vorliegt, das wäre weniger leicht cytologisch zu beweisen. Meine Hypothese hat jedenfalls den Vorteil, daß sie kontrollierbar ist und daß sie auch den eventuellen Einfluß des Alters der Frau erklären würde..."

Ähnlich äußerten sich ROSANOFF und Mitarb. (1934) sowie BLEYER (1934), der die These aufstellte, daß eine ungleiche Zahl der Chromosomen bei der Meiose in die beiden Tochterzellen wandern. Auch FANCONI (1939) vermutete eine chromosomale Aberration als Ursache des Krankheitsbildes.

Der wissenschaftliche Beweis all dieser Thesen konnte erst 1959 erbracht werden, als es mehreren Forschern gelang, das überzählige Chromosom beim Down-Syndrom nachzuweisen (LEJEUNE und Mitarb. 1959, FORD und Mitarb. 1959, JACOBS und Mitarb. 1959). Diese Untersuchung ist inzwischen mehrfach wiederholt worden, so daß heute eindeutig feststeht, daß in der Mehrzahl der Fälle dem Mongolismus eine Trisomie 21 zugrunde liegt (ZELLWEGER 1965).

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche andere Chromosomenanomalien entdeckt, so die

Trisomie D oder Trisomie 15 von PATAU und Mitarb. (1960)

Trisomie E oder Trisomie 18 von EDWARDS und Mitarb. (1960).

Auch Anomalien der Geschlechtschromosomen, wie sie dem Klinefelter-Syndrom ( XXY ) und dem Ullrich-Turner-Syndrom ( XO ) (FORD und Mitarb. 1959, FRACCARO und Mitarb. 1959) zugrunde liegen, wurden gefunden; daneben eine große Zahl von Chromosomenanomalien im Sinne von Deletionen, Translokationen, Triploidien und andere mehr. Es würde zu weit führen, wollte man in diesem Rahmen auf alle Chromosomenanomalien einzeln eingehen.

Wie schwer die genetische Gleichgewichtsstörung durch autosomale Trisomien ist, zeigt sich darin, daß die Trisomie des kleinen akrozentrischen Chromosoms die einzige ist, die mit einem längeren postnatalen Leben vereinbar ist. Ja selbst bei der Trisomie 21 beträgt die Sterblichkeit in den ersten fünf Lebensjahren mehr als 50% (RECORD und SMITH 1955). Die Trisomie D und E sterben zum großen Teil schon intrauterin ab (Tab.16). Wenn sie lebend geboren werden, so sterben sie fast ausschließlich in ein bis zwei Jahren.

| Chromosomen-anomalie | % bei Spontan-aborten | % bei Lebend-geburten | Überlebensrate bei 15% Spontanaborte aller Conceptionen |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| XO                   | 5,5                   | 0,02                  | 1:40                                                    |
| XXY                  | -                     | 0,1                   | 1: 1                                                    |
| Tris.G               | 2,4                   | 0,16                  | 1: 2                                                    |
| Tris.E               | 3,7                   | 0,05                  | 1:11                                                    |
| Tris.D               | 1,8                   | 0,025                 | 1:10                                                    |

Tab. 16 Häufigkeit und Überlebensrate bekannter Chromosomen-aberrationen nach GROPP (1966)

Neuere Untersuchungen über Chromosomenanomalien in Abortmaterial zeigen, daß neben einer großen Zahl der bekannten Trisomien D, E, G (CARR 1963, SZULMAN 1965) auch Trisomien der großen Chromosomen vorkommen (HALL und Mitarb. 1964, RASHAD und Mitarb. 1965). Sie führen allerdings, wie vermutet wurde, schon früh zum Absterben der Frucht. Außerdem fanden PENNROSE und Mitarb. (1961) abortierte Früchte mit triploidem Chromosomensatz.

All diese Entdeckungen gaben erneut Anlaß, über die Entstehung der Trisomie 21 wie aller anderen Chromosomenanomalien nachzuforschen. Die heute wohl verbreitetste Ansicht ist, daß die Tri-

somien durch eine Non-disjunction in der Meiose entstehen. Normalerweise macht eine diploide Ei- bzw. Samenzelle zwei aufeinanderfolgende Reifeteilungen (Miose) durch, um zu einem haploiden Ei mit zwei bis drei Polkörperchen bzw. einer haploiden Samenzelle zu werden. Nun kann es vorkommen, daß sich zwei homologe Chromosomen nicht trennen, und ein Gamet entsteht, der ein Chromosom zuviel und ein anderer, der ein Chromosom zuwenig hat. Eine Befruchtung mit einer normalen Zelle führt dann zu einer Zygote mit einer Trisomie bzw. einer Monosomie; die letztere ist, wenn sie ein Autosom betrifft wahrscheinlich letal.

Für das Ausbleiben der Segregation der Chromosomen gibt es mehrere Gründe.

a) Es kann sein, daß sich die Synapse zwischen den homologen Chromosomen nicht lockert und folglich die Tetrade in die Tochterzelle wandert, wo die Teilung erfolgt (ZELLWEGGER 1965). Untersuchungen von OHNO und Mitarb. (1962) haben ergeben, daß bereits im vierten Fetalmonat alle Oogonien bzw. Oocyten ausgebildet sind und schon aus der Interphase der ersten Reduktionsteilung in die Prophase übergehen. In diesem Zustand verharren sie bis zur Ovulation. Das heißt, daß die Eizellen über viele Jahre hin in einem synapseähnlichen Zustand liegen bleiben, ehe die erste Reduktionsteilung ihren Fortgang nimmt. Dieses Stadium wird Diktyotän genannt. Man kann nun folgern, daß durch die Länge dieses Zustandes eine Non-disjunction begünstigt wird, woraus sich der Einfluß des Alters der Mutter auf das Zustandekommen der Trisomie erklären würde.

b) Eine andere Möglichkeit ist die, daß die Spindelfasern insuffizient sind und eine regelrechte Verbindung zwischen Centromer und Spindelfaser unterbleibt. Beide homologen Chromosome würden dann zum anderen Spindelpol wandern. "Beobachtungen während der Mitose haben gezeigt, daß die Chromosomen sich zwischen den Spindelfasern hin und herbewegen, bevor sich die

Chromatiden trennen. Vermutlich pendeln während der ersten Reduktionsteilung die Bivalente in ähnlicher Weise hin und her. Verirrt sich nun ein Bivalent zu sehr nach einer Seite, dann mag es (oder nach der Segregation das entsprechende Chromosom) den Weg nicht mehr zurück finden und beide Chromosomen gelangen schließlich in dieselbe Tochterzelle. Man hat hier auch von chromosomal lag (Nachhinken) gesprochen." (ZELLWEGER 1965)

c) Der gleiche Autor hält es für möglich, daß durch Alterierung der DNS Struktur - z.B. eine paracentrische Inversion innerhalb eines  $G_1$  Chromosoms - dasselbe seine Struktur so verändert, daß es von dem anderen  $G_1$  Chromosom nicht mehr als Homologen empfunden wird und daher die normale Synapsenbildung unterbleibt. Die beiden  $G_1$  Chromosomen segregieren dann unabhängig voneinander, wobei der Zufall entscheidet, ob sie in die gleiche oder in verschiedene Tochterzellen gelangen.

d) POLANI (1963) geht davon aus, daß Reste des Nucleolus sich in der Prophase der Reduktionsteilung mit den Satelliten tragenden Chromosomen verbinden. Falls diese Verbindung länger dauert, wird die Annäherung homologer Chromosomen und damit die Synapsenbildung verhindert, so daß die Chromosomen unabhängig voneinander segregieren und dadurch aneuploide Gameten entstehen.

Bei den vielfältigen Einflüssen, denen die Gonaden im Laufe des Lebens unterliegen, ist es schwierig, die Entstehung der Trisomie 21 einer bestimmten Noxe zuzuschreiben. Der bislang von zahlreichen Autoren (SHUTTLEWORTH 1909, SIEGERT 1910, STOELZNER 1919, BAUER 1930, BENNHOLT-THOMSON 1932, BLEYER 1938, DOXIADES und Mitarb. 1938, ELLIS und Mitarb. 1950, PENROSE 1954, KÖNIG 1959, LENZ 1960) als Ursache angeführte Faktor des Alters der Mutter reicht offensichtlich allein als Erklärung nicht aus, da immer mehr junge Frauen Kinder mit einer Trisomie 21 gebären (HAUBOLD und Mitarb. 1963). Vielleicht ist gerade wegen der

großen Anzahl der möglicherweise disponierenden Faktoren die Ätiologie der Trisomie 21 auch heute noch nicht voll geklärt.

## VI. Eugenische Aspekte

Nach der Geburt eines mongoloiden Kindes durch eine junge Mutter sowie nach der Geburt eines entsprechend betroffenen Kindes durch eine ältere Erstgebärende mit weiterem Kinderwunsch sollten unbedingt Chromosomenanalysen bei beiden Elternteilen und dem Kind vorgenommen werden (WIEDEMANN 1966). Besteht keine Möglichkeit zu einer Chromosomenuntersuchung, so muß man allgemein mit einem Risiko von 4% (OSTER 1953) damit rechnen, daß ein zweites mongoloides Kind geboren wird. Das Risiko ist für Frauen unter 25 Jahren 50 mal, zwischen 25 und 34 Jahren 5 mal höher als bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind (CARTER und EVANS 1961).

Obwohl in vielen Fällen nach dem Kind mit der Trisomie 21 noch ein oder mehrere normale Kinder geboren wurden (BAUER 1930, MADER und Mitarb. 1933, BEIDLEMAN 1945, HANHART 1960), sollte man den um Rat fragenden Eltern auch sagen, daß es Fälle gibt, in denen anscheinend eine Tendenz zur Non-disjunction vorliegt, wie das mehrfache Auftreten weiterer Chromosomenanomalien in derselben Sippe oder bei einem mongoloiden Patienten selbst zeigt (FORD und Mitarb. 1959, VERRESEN und Mitarb. 1965, WIEDEMANN 1966).

In jedem Fall sollte man das Alter der Frau berücksichtigen. Wenn eine Frau ab 40 Jahren keine Kinder mehr bekäme, hätten wir 30% mongoloide Kinder weniger - weitere 30% ab 35 Jahren (OSTER 1956).

Liegt jedoch bei einem Elternteil schon eine chromosomale Anomalie vor, so ist das Risiko, daß ein zweites mongoloides Kind geboren wird, entschieden höher. Als häufigste Form ist wohl die Translokation anzutreffen.

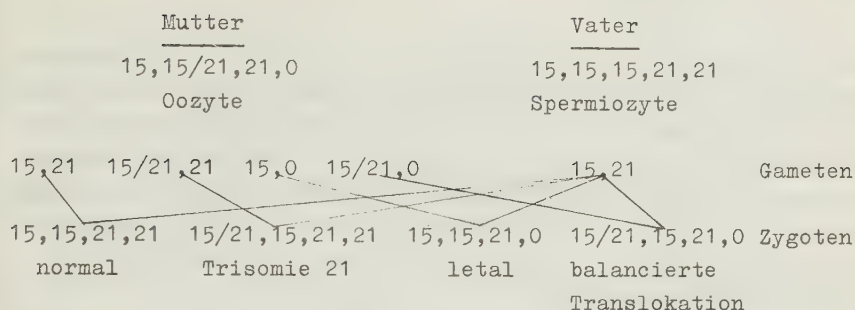


Abb. 6 Vererbungsmöglichkeiten einer mütterlichen Translokation 15/21

CARTER und Mitarb. (1960) konnten eine solche Translokation über drei Generationen verfolgen. Wenn ein Elternteil eine balancierte Translokation aufweist, gibt es nach POLANI und Mitarb. (1960) vier Möglichkeiten des Genotyps in der folgenden Generation (Abb.6). Das theoretische Risiko eines mongoloiden Kindes beträgt demnach 1:4, in der Praxis ist es jedoch 1:3, da die Zygote mit der Monosomie des Chromosoms 21 nicht lebensfähig ist. Das bedeutet, daß in je einem Drittel der Nachkommenschaft mit einem normalen Kind, einem mongoloiden Kind und mit einem phänotypisch normalen, genotypisch aber mit einer balancierten Translokation behafteten Kind zu rechnen ist. - Die Translokation selbst tritt in 3/4 aller Fälle sporadisch auf (PFEIFFER und Mitarb. 1964).

Außer der Translokation wurde auch ein Mosaik (Tris.21/normal) bei einer phänotypisch normalen Mutter eines mongoloiden Kindes als Ursache für das Auftreten des Down-Syndroms beschrieben (VERESEN und Mitarb. 1964).

## VII. Zusammenfassung

Die Häufigkeit des Down-Syndroms wurde an Hand des Geburtenmaterials der Universitäts-Frauenklinik Marburg untersucht. Es ergab sich eine Frequenz von 2,3 ‰ (1 Kind auf 440 Geburten). Die relativ hohe Frequenz ist wahrscheinlich durch bessere Beobachtungsmöglichkeiten, durch Weiterverfolgung und Nachuntersuchung der bei der Geburt verdächtig erscheinenden Kinder sowie durch die Tatsache, daß an der Klinik besonders auf Mißbildungen geachtet wurde, bedingt.

Eine Häufigkeitszunahme mit steigendem Alter der Mutter und ein relativ niedriges Durchschnittsalter der Mütter mongoloider Kinder (32,8 Jahre) gegenüber den Angaben aus der Literatur (34,4 Jahre) konnte festgestellt werden. Außerdem ergab sich ein Häufigkeitsgipfel der Erkrankung in den geburtenarmen Monaten sowie eine jährliche Häufigkeitsschwankung mit angedeutetem Fünfjahresrhythmus.

Bei jungen Müttern (bis zu 24 Jahren) mongoloider Kinder fand sich neben dem Verhältnis von Knaben zu Mädchen von 8:1 - welches bei den Müttern über 40 Jahre 1:3 betrug, - eine Frequenz des Down-Syndroms von 2,2 ‰ gegenüber 0,7 ‰ in der Literatur. Ferner fiel bei den jüngeren Frauen auf, daß sie in einem hohen Prozentsatz (50% gegenüber 13% in der Kontrollgruppe) unregelmäßige Menstruationszyklen aufwiesen, und eine deutliche Erhöhung der Abortrate (20% gegenüber 5,5%) zu verzeichnen hatten.

Nach einem Überblick über die Literatur, welche sich mit der Ätiologie des Down-Syndroms befaßt, wurde schließlich noch auf das Problem der eugenischen Beratung eingegangen, und das Risiko der Mutter, ein zweites mongoloides Kind zu bekommen, erörtert.

# VIII. Literaturverzeichnis

- BAUER, A.: Über die Aetiologie des Mongolismus anhand der bisherigen Ergebnisse der Zwillingsforschung. Arch. Kinderheilk. 90: 169, 1930
- BEIDLEMAN, B.: Mongolism. Am. J. ment. Def. 50: 35, 1945
- BENDA, C.E.: The Child with Mongolism. Grune u. Stratton, New York 1960
- BENNHOLT-THOMSEN, C.: Kindliche Krankheitsformen in ihrer Beziehung zu hohem Alter der Erzeuger. Ztschr. Kinderheilk. 53: 180, 1932 a
- BENNHOLT-THOMSEN, C.: Über Mongolismus und andere angeborene Abartungen in ihrer Beziehung zum hohen Alter der Mutter. Ztschr. Kinderheilk. 53: 427, 1932 b
- BEOLCHINI, P.E., BENCINI BARIATTI, A. und MORGANTI, G.: Indagini genetico-statistiche sulle fratrie di 432 sogetti mongoloidi. Acta gen. med. Gem. 11: 430, 1962
- BLEYER, A.: The frequency of mongoloid imbecility. Amer. J. Dis. Child. 44: 503, 1932
- BLEYER, A.: Indications that mongoloid imbecility is a gametic mutation of degressive type. Amer. J. Dis. Child. 47: 342, 1934
- BLEYER, A.: Role of advanced maternal age in causing Mongolism. Amer. J. Dis. Child. 55: 79, 1938
- BÖÖK, J.A.: The incidence of congenital diseases and defects in a South Swedish Population. Acta Genet. 2: 289, 1951 zit. nach Beolchini u.a. 1962
- BÖÖK, J.A. und FRACCARO, M.: Research on congenital malformations. Neonatal Studies 5: 39, 1956 zit. nach Beolchini u.a. 1962
- BUNDESGESUNDHEITSBLATT 1963 S. 179
- CARR, D.A.: Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. Lancet II: 603, 1963
- CARTER, C. und MACCARTHY, D.: Incidence of mongolism and its diagnosis in the newborn. Brit. J. soc. Med. 5: 83, 1951

- CARTER, C.O., HAMERTON, J.L., POLANI, P.E., GUNLAP, A. und WELLER, S.D.V.: Chromosome translocation as a cause of familial mongolism. *Lancet* II: 678, 1960
- CARTER, C.O. und EVANS, K.A.: Risk of parents who have had one child with Downs syndrome (Mongolism) having another child similiary affected. *Lancet* II: 785, 1961
- CARTER, C.O.: Prevalence of Mongolism. *Brit. Med. J.* 26: 249, 1963
- COFFEY, P.V. und JESSOP, W.J.: Congenital abnormalities. *Irish J. med. Sci.* 344: 30, 1955 zit. nach Beolchini u.a. 1962
- COLLMANN, R.D. und STOLLER, A.: A survey of mongoloid birth in Victoria, Australia, 1942 to 1957. *Amer. J. publ. Hlth.* 52: 813, 1962
- COPPEN, A. und COWIE, V.: Maternal health and Mongolism. *Brit. Med. J.* 5189: 1843, 1960
- CROOKSHANK, F.G.: *The Mongol in our Midst.* London 1924 zit. nach Gustavson, K.H. 1964
- DOWN, J. LANGDON H.: Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin. lect. and reports by the med. and surg. staff of the London hospital.* 3: 259, 1866 zit. nach Hall, B. 1964
- DOXIADES, L. und PORTIUS, W.: Zur Ätiologie des Mongolismus. *Ztschr. menschl. Vererbungs- u. Konstitutionslehre* 21: 384, 1938
- EDWARDS, J.H., HARNDEN, D.E., CAMERON, H.H., CROSSE, V. Mary und WOLFF, O.H.: A new Trisomie Syndrome. *Lancet* II: 787, 1960
- EICHMANN, E. und GESENIUS, H.: Die Mißgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung in den Nachkriegsjahren. *Arch. Gynäk.* 181: 168, 1952
- EK, J.I.: Thyroid function in mothers of mongoloid infants. *Acta paediat. (Stockh.)* 48: 33, 1959
- ELLIS, A. und BEECHLEY, R.M.: A comparison of matched groups of mongoloid and non-mongoloid feeble-minded children. *Amer. J. ment. Def.* 50: 466, 1950

- FANCONI, G.: Die Mutationstheorie des Mongolismus. Schweiz. med. Wschr. 69: 81, 1939
- FANCONI, G.: Weitere Fälle von wahrscheinlich eineiigen Zwillingen, von denen der eine gesund ist, der andere einen Mongolismus zeigt. Acta paediat. helv. 17: 490, 1962
- FORD, C.E., JONES, K.W., MILLER, O.J., MITTWOCH, U., PENROSE, L.S., RIDLER, M. und SHAPIRO, A.: The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. Lancet I: 709, 1959
- FORD, C.E., JONES, K.W., POLANI, P.E., ALMEIDA, J.C. de und BRIGGS, J.H.: A sex-chromosome anomaly in case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet I: 711, 1959
- FRACCARO, M., KAIJSER, K. und LINDSTEN, J.: Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner syndrome). Lancet I: 886, 1959
- GEYER, H.: Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1939
- GÖTZ, F.: Zur Frage der Fehlbildungen. Med. Klin. 55: 577, 1960
- GOTTHARDT, U.: Die Diagnose des Mongolismus (Trisomie 21) beim Neugeborenen. Diss. Marburg 1968
- GROPP, A.: mündl. Mitteilung 1966
- GUSTAVSON, K.H.: Down's Syndrome, a clinical and cytogenetical investigation. Uppsala 1964
- HALL, B.: Mongolism in newborns. Acta paediatr. (Stockh.) Suppl. 154, 1964
- HALL, B. und KÄLLEN, B.: Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. Lancet I: 110, 1964
- HANHART, E.: 800 Fälle von Mongoloidismus in konstitutioneller Betrachtung. Arch. Klaus-Stift. 35: Heft 1/2 1960
- HASHEM, N. und SAKR, R.: Mongolism among Egyptian children. Proc. 2nd int. Congr. ment. Retard., Vienna 1961; Verlag S. Karger, Basel 1963 Teil I S. 387

- HAUBOLD, H.: Nachreifungsbehandlung des Mongolismus und anderer Entwicklungshemmungen; Zellulartherapie in Klinik und Praxis. Hippokrates Verlag Stuttgart, 1956 S. 186
- HAUBOLD, H., WUNDERLICH, Chr. und LOEW, W.: Zur Ätiologie und Pathogenese der mongoloiden Reifungshemmung. Med. Klin. 58: 544, 1963
- HEINRICHS, E.H., ALLEN, S.W. und NELSON, P.S.: Simultaneous 18-Trisomie and 21-Trisomie cluster. Lancet II: 468, 1963
- HELLMICH, H.R.: Zur Ätiologie und regionären Verbreitung der mongoloiden Idiotie. Diss. Marburg 1938
- HELLSTEN, H.: Über das Vorkommen der mongoloiden Idiotie, sowie ein Beitrag zur Kasuistik der mongoloiden Zwillinge. Monatsschr. Kinderheilk. 66: 400, 1936
- HOHLBEIN, R.: Mißbildungsfrequenz in Dresden. Zbl. Gynäk. 81: 719, 1959
- HUG, E.: Das Geschlechtsverhältnis beim Mongolismus. Ann. paediatr. Basel 177: 31, 1951
- INGALLS, T.H., BABBOTT, J. und PHILBROOK, R.: The mothers of mongoloid babies: A retrospective appraisal of their health during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 74: 572, 1957
- JACOBS, P.A., BAIKIE, A.G., BROWN, C. und STRONG, J.A.: The somatic chromosomes in mongolism. Lancet I: 710, 1959
- JENKINS, R.L.: Etiology of Mongolism. Amer. J. Dis. Child 45: 506, 1933
- KAPLAN, R.W.: Eine Zahlenbilanz der Atombombenschäden in Hiroshima und Nagasaki. Dtsch. med. Wschr. 84: 1028, 1959
- KELLER, J.: Zur Kenntnis des Mongolismus unter besonderer Berücksichtigung der Ätiologie. Diss. Zürich 1938 zit. nach Beolchini u.a. 1962
- KLEBANOW, D.: Hunger und psychische Erregungen als Ovar- und Keimschädigungen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 8: 812, 1948

- KLUGE, W.: Häufigkeit des Mongolismus unter den Eingeborenen Afrikas und anderen dort heimischen schwarz- und dunkelhäutigen Rassen mit besonderer Berücksichtigung der Südafrikanischen Union. Acta Paedopsychiatrica 28: 193, 1961
- KÖNIG, K.: Der Mongolismus; Erscheinungsbild und Herkunft. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1959
- LADENSUU, S.: Mongolismus bei einem der Zwillinge sowie ein Fall mit 2 mongoloiden Kindern in derselben Familie. Monatsschr. Kinderheilk. 71: 14, 1937
- LEJEUNE, J., GAUTIER, M. und TURPIN, R.: Les chromosomes humains en culture de tissus. C. R. Acad. Sci., Paris 248: 602, 1959
- LENZ, W.: Angeborene Störungen mit abnormer Chromosomenzahl. Schweiz. med. Wschr. 90: 1077, 1960
- LENZ, W.: Die Ätiologie des Mongolismus. Dtsch. med. Wschr. 86: 1097, 1961
- MACINTOSH, R., MERRIT, K.K., RICHARDS, M.R., SAMUELS, M.H. und BELLOWS, M.T.: The incidence of congenital malformations. A study of 5964 pregnancies. Pediatrics 14: 505, 1954
- MADER, A. und BINGENHEIMER, E.: Die Röntgenbestrahlung des Mongolismus und ihr Einfluß auf den Blutcholesterinspiegel. Jahrb. Kinderheilk. 138: 9, 1933
- MALPAS, P.: The incidence of human malformations. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 44: 434, 1937 zit. nach Beolchini u.a. 1962
- MALZBERG, B.: Some statistical aspects of Mongolism. Amer. J. ment. Defic. 54: 266, 1950
- MANZKE, H. und FALCK, H.R.: Die Mißbildungen am Geburtsgut der Universitäts-Frauenklinik Kiel in den Jahren 1948-1961. Geburtsh. u. Frauenheilk. 23: 1088, 1963
- MARTIUS, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
- NEMAT und SAKR 1961 zit. nach Hashem und Sakr 1963

- OHNO, S., KLINGER, H.P. und ATKIN, N.B.: Human Oogenesis. Cytogenetics 1: 42, 1962
- OREL, H.: Zur Ätiologie des Mongolismus. Ztschr. Kinderheilk. 42: 440, 1926
- OREL, H.: Zur Klinik der mongoloiden Idiotie. Ztschr. Kinderheilk. 44: 449, 1927
- OSTER, J.: Some problems concerning mongolism in the newborn. Acta paediatr. (Stockh.) 40: 338, 1951
- OSTER, J.: Mongolism. Danish Science Press, Copenhagen 1953
- OSTER, J.: The causes of mongolism. Dan. med. Bull. 3: 158, 1956
- PARKER, G.E.: The incidence of mongoloid imbecility in the newborn infant. J. pediatr. 36: 493, 1950
- PATAU, K., SMITH, D.W., THERMAN, E., INHORN, S.L. und WAGNER, H.P.: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. Lancet I: 790, 1960
- PENROSE, L.S.: Observations on the aetiology of mongolism. Lancet II: 505, 1954
- PENROSE, L.S.: Mongolism. Brit. med. Bull. 17: 184, 1961
- PENROSE, L.S. und DELHANTY, J.D.: Triploid cell cultures from a macerated foetus. Lancet I: 1261, 1961
- PENROSE, L.S.: Paternal age in mongolism. Lancet I: 1101, 1962
- PENROSE, L.S.: The Biology of Mental Defect. Verlag Charles Birchall a. S., Liverpool (Third Edition) 1963
- PFEIFFER, R.A. und HÄHLER, E.: Die Häufigkeit von Translokationen und Trisomie 21 unter mongoloiden Schwachsinnigen. Monatsschr. Kinderheilk. 112: 318, 1964
- PLEYDELL, M.J.: Mongolism and other congenital abnormalities. Lancet I: 1314, 1957
- POLANI, P.E., BRIGGS, J.H., FORD, C.E., CLARK, C.M. und BERG, J.M.: A mongol girl with 46 chromosomes. Lancet I: 721, 1960
- POLANI, P.E.: Cytogenetics of Down's syndrome (mongolism). Pediat. Clin. N. Amer. 10: 405, 1963 zit. nach Zellweger 1965
- RASHAD, M.N. und KERR, M.G.: Trisomy of chromosome 3 in an abortion. Lancet II: 136, 1965

- RECORD, R.G. und SMITH, A.: Incidence, mortality, and sex distribution of mongoloid defectives. Brit. J. prev. soc. Med. 9: 10, 1955
- REIFFENSTUHL, G.: Die Mißbildungen der Neugeborenen der Universitäts-Frauenklinik Graz 1946-1961. Zbl. Gynäk. 86: 889, 1964
- ROSANOFF, A.J. und HANDY, L.M.: Etiology of mongolism. Amer. J. Dis. Child. 48: 764, 1934
- VAN DER SCHEER, W.M.: Beiträge zur Kenntnis der mongoloiden Mißbildung. Abh. Neurolog. Psychiat. Psycholog. 41: 1, 1927
- VON SCHUBERT, E.: Über Mängel der Mißbildungsstatistiken aus geburtshilflichen Anstalten. Geburtsh. u. Frauenheilk. 19: 475, 1959
- SCHULL, W.J. und NEEL, J.V.: Maternal radiation and mongolism. Lancet I: 537, 1962
- SHUTTLEWORTH, G.E.: Mongolian imbecility. Brit med. J. 2: 661, 1909
- SIEGERT, F.: Der Mongolismus. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 6: 565, 1910
- SIEVERS, G.: Zur Frage der Häufigkeit angeborener Mißbildungen. Med. Klin. 60: 1761, 1965
- SIGLER, A.T., LILIENFELD, A.M., COHEN, B.H. und WESTLAKE, J.E.: Parental age in Down's syndrome (mongolism). J. Pediatr. 67: 631, 1965
- SMITH, A. und RECORD, R.G. 1955 nach Zbl. Gynäk. 81: 1727, 1959
- SOUTHWICK, W.E.: Time and stage in development at which factors operate to produce mongolism. Amer. J. Dis. Child. 57: 68, 1939
- STEFKO, W.H.: Über Veränderungen der Geschlechtsdrüsen des Menschen beim Hungern. Virchow Arch. Path. Anat. u. Physiol. 252: 385, 1924
- STEVENSON, S.S., WORCHESTER, J. und RICE, R.G.: 677 congenitally malformed infants and associated gestational characteristics. Pediatrics 6: 37, 1950

- STOELZNER, W.: Zur Ätiologie des Mongolismus. Münch. med. Wschr. 66: 1493, 1919
- STOELZNER, W.: Der Mongolismus vor und nach dem Weltkriege. Med. Klin. 31: 201, 1935
- SZULMAN, A.E.: Chromosomal aberrations in spontaneous human abortions New Engl. J. Med. 272: 811, 1965
- TIETZE, C., GUTTMACHER, A.F. und RUBIN, S.: Unintentional abortion in 1497 planned pregnancies. J. A. M. A. 142: 1348, 1950
- TOBLER, W.: Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie. Monatsschr. Kinderheilk. 76: 63, 1938
- TOUGH, J.M., BUCKTON, K.E., BAIKIE, A.G. und COURT-BROWN, W.M.: X-ray-induced chromosome damage in man. Lancet II: 849, 1960
- UCHIDA, J.A. und CURTIS, E.J.: A possible association between maternal radiation and mongolism. Lancet II: 848, 1961
- VERRESEN, H., VAN DEN BERGHE, H. und CREEMERS, J.: Mosaik trisomy in phenotypically normal mother of mongol. Lancet I: 526, 1964
- VERRESEN, H. und VAN DEN BERGHE, H.: 21 trisomy and XYY. Lancet I: 609, 1965
- WAARDENBURG, P.J.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen - Mongolismus. Verlag M. Nijhoff, Den Haag 1932 zit. nach Zellweger 1965
- WACKER, M.N.: Congenital abnormalities. A survey of 296 cases occurring in a 10 year period. Amer. J. Obstet. Gynec. 86: 310, 1963
- WAGNER, H.: Mongolism in Orientals. Amer. J. Dis. Child. 103: 706, 1962
- WARKANY, J.: Etiology of Mongolism. J. Pediatr. 56: 412, 1960
- WIEDEMANN, H.R.: Pathologie der Vererbung und Konstitutionspathologie; in Feer - Joppich: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Verlag Gustav Fischer Stuttgart 1966
- DE WOLFF, E., SCHÄRER, K. und LEJEUNE, J.: Contribution à l'étude des jumeaux mongoliens un cas de monozygotisme hétérocaryote. Acta paediatr. helv. 17: 301, 1962

DE WOLFF, E.: Etude clinique de 134 mongoliens. Ann. paediatr.  
Suppl. ad 202, 1964

ZELLWEGER, H. und ABBO, G.: Moderne Mongolismus-Probleme.  
Dtsch. med. Wschr. 89: 405, 1964

ZELLWEGER, H.: Mongolismus - Down's Syndrom. Ergebn. inn.  
Med. Kinderheilk. 22: 268, 1965

Herrn Prof. Dr. med. R. Buchholz, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Marburg, bin ich sehr zu Dank verpflichtet für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. A. Dollmann gilt mein besonderer Dank für seine freundliche Unterstützung bei den Wachuntersuchungen und die Durchführung der Chromosomenuntersuchungen.

Ebenso sei Herrn Prof. Dr. med. F. Linneweh, Direktor der Universitäts-Kinderklinik, sowie Herrn Prof. Dr. med. J. Dittrich und Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Teller herzlich gedankt für die bereitwillige Hilfe bei der Aufsuche der bei der Geburt nicht erkannten mongoloiden Kinder.

In gleicher Sache danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Stutte, Leiter der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg.

## Lebenslauf

Am 2. Mai 1939 wurde ich als Sohn der Eltern Angela Gotthardt, geb. Hertel und Dr. jur. Hermann Gotthardt, Ministerialrat im Reichswirtschaftsministerium, in Berlin Schmargendorf geboren. Von 1945 bis 1965 wohnte ich in Everswinkel, Kreis Warendorf. Dort besuchte ich von 1946 bis 1950 die katholische Volksschule. - Am 9. Dezember 1949 starb mein Vater. - Von 1950 bis 1960 besuchte ich das Mauritius-Gymnasium in Büren i. Westf. Nach dem Abitur leistete ich meinen Grundwehrdienst und begann im Sommer 1961 mein Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster. 1962 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester studierte ich an der Philipps-Universität Marburg. Am 26. Februar 1968 bestand ich dort das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Münster: Becher, Bender, Brettschneider, Caspers, Eichner, Erhardt, Fritz, Kaja, Kappler, Klemm, Knoche, Kümmel, Lehnartz, Micheel, Müller-Limmroth, Pauleickhoff, Pieper, Rauen, Rensch, Rothschuh, Schratz, Schütz, Siedentopf, von Verschuer, Volk, Witzleb.

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Cleve, Exner, Gedigk, Grebe, Hamm, Hardewig, Hettler, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Lang, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Marx, du Menil de Rochemont, Neubauer, Nocke, Oehmig, Petzhold, Rodeck, Rohen, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schrappe, Schürmann, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Strohmeier, Teller, Würterle.





